

**Requested document:****JP2004161701 click here to view the pdf document**

## COMPOSITION IN WHICH BITTERNESS AND ODOR OF CYSTEINES ARE REDUCED

Patent Number:

Publication date: 2004-06-10

Inventor(s): WATANABE AIKO; SAKAMOTO HIROSHI; KOBAYASHI MAKOTO; IWANE HIROAKI

Applicant(s): KOBAYASHI PHARMA; POWREX KK

Requested Patent:  [JP2004161701](#)

Application Number: JP20020330954 20021114

Priority Number (s): JP20020330954 20021114

IPC Classification: A61K31/198; A23L1/015; A23L1/305; A61K9/50; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/22; A61K47/26; A61K47/42; A61P3/02; A61P17/16; A61P37/08; A61P39/02

EC Classification:

Equivalents:

### Abstract

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a composition in which nasty bitterness and odor of cysteines are reduced.

**SOLUTION:** The composition in which bitterness and odor of cysteins are reduced comprises cysteins coated with a coating agent and preferably further one or more kinds of substances selected from a group consisting of acidulants (e.g. ascorbic acid) and sweetening agents (e.g. aspartame, saccharin, erythritol, mannitol, sorbitol, xylitol, maltitol, lactitol, sucrose, lactose, fructose, glucose, oligosaccharide, maltose, trehalose and stevia).

**COPYRIGHT:** (C)2004,JPO

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - I2

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-161701

(P2004-161701A)

(43) 公開日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 31/198**  
**A23L 1/015**  
**A23L 1/305**  
**A61K 9/50**  
**A61K 47/10**

F 1

A 61 K 31/198  
A 23 L 1/015  
A 23 L 1/305  
A 61 K 9/50  
A 61 K 47/10

テーマコード(参考)

4 B 018  
4 B 035  
4 C 076  
4 C 206

審査請求 未請求 請求項の数 14 ○ L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-330954 (P2002-330954)

(22) 出願日

平成14年11月14日 (2002.11.14)

(71) 出願人 000186588

小林製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目3番6号

(71) 出願人 591011384

株式会社パウレック  
大阪府大阪市中央区備後町3丁目3番11号

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二

(74) 代理人 100076510

弁理士 掛樋 悠路

(74) 代理人 100086427

弁理士 小原 健志

(74) 代理人 100090066

弁理士 中川 博司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】システィン類の苦味及び臭気が軽減された組成物

## (57) 【要約】

【課題】システィン類の不快な苦味及び臭気が軽減された組成物の提供。

【解決手段】コーティング剤で被覆されたシスティン類を含有することを特徴とし、好ましくはさりに、酸味剤(例えばアスコルビン酸)及び甘味剤(例えばアスパルテーム、サッカリン、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、白糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、オリゴ糖、マルトース、トレハロース、ステビア)からなる群から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とするシスティン類の苦味及び臭気が軽減された組成物。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

コーティング剤で被覆されたシステイン類を含有することを特徴とするシステイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物。

**【請求項 2】**

コーティング剤で被覆されたシステイン類と、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を含有することを特徴とする、システイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物。

**【請求項 3】**

酸味剤が、有機酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである請求項2に記載の組成物。 10

**【請求項 4】**

酸味剤が、アスコルビン酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである請求項3に記載の組成物。

**【請求項 5】**

甘味剤が、アスパルテーム、サッカリン、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、白糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、オリゴ糖、マルトース、トレハロース及びステビアからなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである請求項2～4のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 6】**

甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有するものである請求項2～4のいずれかに記載の組成物。 20

**【請求項 7】**

甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである請求項2～4のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 8】**

甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである請求項2～4のいずれかに記載の組成物。 30

**【請求項 9】**

甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである請求項2～4のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 10】**

コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を含有することを特徴とする請求項2～9のいずれかに記載の組成物。 40

**【請求項 11】**

コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を含有する組成物の表面が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有する組成物で被覆されてなる請求項10に記載の組成物。

**【請求項 12】**

固体であることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 13】**

粒剤状、細粒剤状又は散剤状を有するものであることを特徴とする請求項12に記載の 50

組成物。

【請求項 1 4】

システイン類をコーティング剤で被覆し、さらにこれに酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を配合することを特徴とするシステイン類の苦味及び臭気を軽減する方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、システイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物に関する。さらに本発明はシステム類の苦味及び臭気を軽減する方法に関する。

10

【0 0 0 2】

【従来の技術】

システイン類は、栄養素の代謝作用、エネルギーの発生及び代謝作用、解毒作用、抗アレルギー作用、皮膚の代謝作用、色素沈着防止作用、皮膚の老化防止作用等の作用を有することが知られている。このため、システイン類は、各種の外用又は経口投与用組成物の有効成分として使用されている。ところが、システイン類は不快な苦味や異臭等を有しており、これはシステイン類分子中のSH基によるものと考えられている。また、システイン類は酸化されやすく、酸化されると主として2量体であるシスチンに変化する。シスチンは前記の作用がない又は弱いため、有効成分としてはシステイン類に劣る。システイン類を配合した内服薬としては糖衣錠が一般的であるが、その他の剤型、例えば粒剤、細粒剤等ではシステイン類の不快な苦味及び異臭並びに酸化を軽減することが不十分であったため、糖衣錠以外の内服薬の開発は進んでいなかった。

20

【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】

このような現状において、本発明の目的は、システイン類の不快な苦味及び臭気を軽減する方法を確立し、当該方法並びにシステイン類の不快な苦味及び臭気を軽減した経口投与可能な組成物を提供することである。

【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記従来技術の問題点に鑑み鋭意検討を重ねた結果、システイン類をコーティング剤で被覆すること、さらににはコーティング剤で被覆されたシステイン類に酸味剤または甘味剤のいずれか少なくとも一方を配合することにより、システイン類の不快な苦味及び臭気並びに酸化が軽減できることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

【0 0 0 5】

すなわち、本発明は、下記のシステイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物及びシステイン類の苦味及び臭気を軽減する方法に係るものである。

【0 0 0 6】

項1. コーティング剤で被覆されたシステイン類を含有することを特徴とするシステイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物。

40

【0 0 0 7】

項2. コーティング剤で被覆されたシステイン類と、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を含有することを特徴とするシステイン類の苦味及び臭気が軽減された組成物。

【0 0 0 8】

項3. 酸味剤が、有機酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項2に記載の組成物。

【0 0 0 9】

項4. 酸味剤が、アスコルビン酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項3に記載の組成物。

【0 0 1 0】

50

項5. 甘味剤が、アスパルテーム、サッカリン、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、白糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、オリゴ糖、マルトース、トレハロース及びステビアからなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

【0011】

項6. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

【0012】

項7. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

10

【0013】

項8. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

【0014】

項9. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

20

【0015】

項10. 甘味剤が、アスパルテームと、エリスリトール、マンニトール及びトレハロースからなる群から選択される1種又は2種以上と、白糖とを含有するものである項2～4のいずれかに記載の組成物。

【0016】

項11. コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を含有することを特徴とする項2～10のいずれかに記載の組成物。

30

【0017】

項12. コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を含有する組成物の表面が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有する組成物で被覆されてなる項11に記載の組成物。

【0018】

項13. 固体であることを特徴とする項1～12のいずれかに記載の組成物。

【0019】

項14. 粒剤状、細粒剤状又は散剤状の形態を有するものである項13に記載の組成物。

40

【0020】

項15. システイン類をコーティング剤で被覆することを特徴とするシステイン類の苦味及び臭気を軽減する方法。

【0021】

項16. システイン類をコーティング剤で被覆し、さらにこれに酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を配合することを特徴とする項15に記載のシステイン類の苦味及び臭気を軽減する方法。

【0022】

項17. 酸味剤が、有機酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項16に記載の方法。

50

## 【0028】

項18. 酸味剤が、アスコルビン酸及びその誘導体、並びにそれらの塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項17に記載の方法。

## 【0024】

項19. 甘味剤が、アスパルテーム、サッカリン、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、白糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、オリゴ糖、マルトース、トレハロース及びステビアからなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。

## 【0025】

項20. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。 10

## 【0026】

項21. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。

## 【0027】

項22. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。 20

## 【0028】

項23. 甘味剤が、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種と、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース及びマンニトールからなる群から選択される1種又は2種以上と、白糖、乳糖、ラクチトール及びマルチトールからなる群から選択される1種又は2種以上とを含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。

## 【0029】

項24. 甘味剤がアスパルテームと、エリスリトール、マンニトール及びトレハロースからなる群から選択される1種又は2種以上と、白糖とを含有するものである項16～18のいずれかに記載の方法。 80

## 【0030】

項25. コーティング剤で被覆されたシスティン類に、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を配合することを特徴とする項16～24のいずれかに記載の方法。

## 【0031】

項26. コーティング剤で被覆されたシスティン類、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種、並びに結合剤を含有する組成物の表面に、アスパルテーム及びステビアからなる群から選択される1種又は2種を含有する組成物を被覆することを特徴とする項25に記載の方法。 40

## 【0032】

## 【発明の実施の形態】

本発明のシスティン類の苦味及び臭気が軽減された組成物は、コーティング剤で被覆されたシスティン類を含有すること、特にコーティング剤で被覆されたシスティン類と、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を組み合わせて含有することを特徴とする。システィン類をコーティング剤で被覆することにより、またさらに当該被覆されたシスティン類に酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を配合することにより、システィン類特有の不快な苦味及び臭気が軽減される。また、システィン類は酸化されやすく、酸化されると主として2量体であるシスチンに変化するが、上記構成の本発明の組成物によるとシスティン類の酸化を有意に抑制することができます。なお、本明細書において、不快な苦味及び臭気の軽減を、単にマスキングと称することがある。また 50

、本明細書において、被覆とは、被覆される物質の表面を100%覆うことだけでなく、被覆される物質の表面の一部を覆うことも包含する。

【0083】

また、本発明のシステイン類の苦味及び臭気を軽減する方法は、システイン類をコーティング剤で被覆すること、特にシステイン類をコーティング剤で被覆し、さらに当該被覆されたシステイン類に酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を配合することを特徴とするものであり、これによりシステイン類の苦味及び臭気を軽減することができる。

【0084】

本発明の組成物は、システイン類の不快な苦味及び臭気が軽減されているため、特に経口摂取又は口内利用などの口腔の用途に有用な組成物である。例えば、食品、食品添加物、経口用の医薬品や医薬部外品、サプリメント、健康食品等として利用可能である。

10

【0085】

また、本発明の組成物は、半固体から固体の形態であれば良い。例えば、半固体、ゲル状、固体等でも良い。好みいのは、錠剤、糖衣剤、丸剤、粒剤、散剤、細粒剤等の固体である。さらに好みしくは、粒剤、細粒剤または散剤である。

【0086】

粒剤、細粒剤又は散剤は、製剤が口中で溶解するため、糖衣錠等と比較すると、システイン類の不快な苦味及び臭気が広がりやすい。このため、粒剤、細粒剤又は散剤では、システイン類のマスキングがより一層重要なものとなる。本発明の粒剤、細粒剤又は散剤は、システイン類がコーティング剤で被覆されることによって、システイン類の溶解が制御されてその不快な苦味及び臭気が経口投与可能な程度までマスキングされており、さらに当該被覆されたシステイン類に酸味剤または甘味剤の少なくとも1種、好みしくは酸味剤と性質の異なる2種以上の甘味剤とを組み合わせて配合されることによって、よりマスキング効果が高められている。

20

【0087】

本発明の組成物は、コーティング剤で1層又は複数層に被覆されたシステイン類を含むものであるが、当該組成物中にこの被覆されたシステイン類と、酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種とが、結合剤で実質的に被覆されてなる形態で含まれることにより、より高いマスキング効果を得ることができる。かかる組成物は、(a)単にコーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び/または甘味剤、並びに結合剤を混合する方法、(b)コーティング剤で被覆されたシステイン類と、酸味剤及び/または甘味料を混合して調製される組成物を核としてその表面を結合剤で被覆する方法、または、(c)コーティング剤で被覆されたシステイン類と酸味剤及び/または甘味料とをそれぞれ別個に結合剤で被覆し、両者を混合する方法によって調製することができる。好みしくは、(b)コーティング剤で被覆されたシステイン類に、酸味剤及び/または甘味剤を加えて混合して調製される組成物を核としてその表面を結合剤で被覆する方法である。

80

【0088】

また、これらの組成物は、その表面がさらに口中で時間が経過してから甘味を示す性質を備えた甘味剤(以下、「甘味剤A」と称することがある)を含有する組成物(以下、「甘味組成物」という)で被覆されることにより一層マスキング効果を向上させることができる。かかる組成物は、(a)上記コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び/又は甘味剤、並びに結合剤を混合して調製された組成物を核として、この表面を甘味組成物で被覆する方法、(b)表面が結合剤で被覆されてなるコーティング剤で被覆されたシステイン類並びに酸味剤及び/又は甘味剤を含有する組成物の該被覆表面を、さらに甘味組成物で被覆する方法、(c-1)コーティング剤で被覆されたシステイン類と酸味剤及び/又は甘味剤をそれぞれ別個に結合剤で被覆し、さらにそれぞれ別個にその表面を甘味組成物で被覆して、両者を混合する方法、または(c-2)コーティング剤で被覆されたシステイン類と酸味剤及び/又は甘味剤をそれぞれ別個に結合剤で被覆し両者を

40

50

混合して調製される組成物を核とし、その表面を甘味組成物で被覆する方法により調製することができる。好ましくは、上記(b)の、表面が結合剤で被覆されてなる、コーティング剤で被覆されたシステイン類並びに酸味剤及び/又は甘味剤を含有する組成物の該被覆表面を、さらに甘味組成物で被覆する方法である。

## 【0039】

したがって、本発明の組成物の好適な形態は、システイン類がコーティング剤で被覆されたり、さらに当該被覆されたシステイン類と酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種とが結合剤で実質的に被覆されてなる形態であり、より好適な形態は、当該結合剤による被覆層表面がさらに甘味料Aを含有する甘味組成物で被覆されてなる形態である。

10

## 【0040】

なお上記甘味組成物中に、甘味剤Aに加えて、口中で速やかに甘味を示す性質を備えた甘味剤(以下、「甘味剤B」と称することがある)及び/又は口中で甘味が持続する性質を備えた甘味剤(以下、「甘味剤C」と称することがある)を組み合わせて配合することにより、本発明の組成物のマスキング効果をより一層向上させることができる。

## 【0041】

さらに、本発明の組成物は、その外側表面に香料の被覆層(香料層)を有していることが好ましい。香料もシステイン類のマスキング効果を増強するからである。上記のように甘味組成物による被覆層を有する組成物の場合、当該甘味組成物中に香料を配合してもよいし、また甘味組成物による被覆層の外側にさらに香料層を設けても良い。

20

## 【0042】

## (1) システイン類

本発明において、システイン類とは、システイン、システイン誘導体及びそれらの塩を包含する。システインとしては、L-システインが好ましい。システイン誘導体としては、システインメチルエステル、システインエチルエステル、メチルシステイン、エチルシステイン、N-アセチルシステイン等が例示される。塩としては、経口投与が許容される塩であれば特に限定されない。例えば、システインまたは上記システイン誘導体の塩酸塩、硝酸塩及び酢酸塩等の無機酸塩等の酸塩；システインまたは上記システイン誘導体のナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩やカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩などを挙げることができる。好ましくはシステインまたは上記システイン誘導体の塩酸塩であり、具体的には、塩酸システイン(特に、L-システイン塩酸塩)、塩酸メチルシステイン、塩酸L-エチルシステインを例示することができる。

30

## 【0043】

システイン類として好ましいのは、L-システイン、塩酸システインであり、より好ましくはL-システインである。

## 【0044】

本発明の組成物中のシステイン類の配合量は特に制限されないが、0.01~90重量%、好ましくは0.1~50重量%、更に好ましくは0.3~10重量%である。

## 【0045】

## (2) 酸味剤

40

本発明において、酸味剤としては、酸味を有するものであれば特に制限されない。好ましくは有機酸、その誘導体及びそれらの塩を使用することができます。ここで有機酸としては、例えば、アスコルビン酸、クエン酸及びリンゴ酸(d-リ-リンゴ酸)等を挙げることができる。また有機酸の誘導体としては、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル等のアスコルビン酸誘導体；クエン酸トリエチル等のクエン酸誘導体が例示できる。また、有機酸またはその誘導体の塩としては、上記有機酸またはその誘導体のナトリウム塩(例えば、アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ニ水素ナトリウム、クエン酸ニナトリウム、d-リ-リンゴ酸ナトリウム等)やカリウム塩などのアルカリ金属塩；上記有機酸またはその誘導体のカルシウム塩(例えば、アスコルビン酸カルシウムやクエン酸カルシウム等)等のアルカリ土類金属塩を挙げること

50

ができる。なお、これらは1種単独で使用しても2種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。好ましくは、アスコルビン酸、アスコルビン酸カルシウム、及びアスコルビン酸ナトリウムであり、さらに好ましくは、アスコルビン酸である。

【0046】

本発明の組成物に酸味剤を用いる場合、その配合量は特に制限されないが、1～90重量%、好ましくは10～70重量%、更に好ましくは20～50重量%である。

【0047】

(8) 甘味剤

本発明の組成物において、甘味剤としては、甘みを有するものであれば広く使用可能であり特に制限されないが、例えば、アスパルテームやサッカリンなどの合成甘味料；エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール及びラクチトールなどの糖アルコール；白糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、オリゴ糖及びマルトースなどの糖類；トレハロースやステビアなどの天然甘味料等が挙げられる。これらの甘味剤は1種単独で使用しても、また2種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。好ましくは、アスパルテーム、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、白糖、乳糖、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、及びステビアよりなる群から選択される1種又は2種以上の組み合わせである。

10

【0048】

本発明の組成物に甘味剤を用いる場合、その配合量は特に制限されない。甘味剤が賦型剤としても利用されるため上限を定めることは困難であるが、例えば0.0001～90重量%、好ましくは10～80重量%、更に好ましくは30～70重量%である。

20

【0049】

本発明の組成物では、上記の甘味剤のうち、口中で時間が経過してから甘味を示す性質を備えた甘味剤（甘味剤A）、口中で速やかに甘味を示す性質を備えた甘味剤（甘味剤B）、甘味が口中で持続する性質を備えた甘味剤（甘味剤C）を好ましく使用できる。これらのうちでも、システイン類の不快な苦味を効果的にマスキングできる甘味剤Aが最も好ましい。さらに、甘味剤Aに、甘味剤B及び／又は甘味剤Cを組み合わせると、甘味剤Aのマスキング効果がより一層増強されるため、より好ましい。

【0050】

(4) 甘味剤A

80

甘味剤Aは、口中で時間が経過してから甘味を示す性質を備えた甘味剤である。そして、甘味が強いものが多い。このような甘味剤としては、アスパルテーム及びステビアが例示される。これらはいずれか一方を用いても2つを組み合わせて用いてもよい。好ましくはアスパルテームである。甘味剤Aは、前述するように、本発明の組成物を表面被覆する甘味組成物の甘味剤としても、好適に使用される。

【0051】

本発明の組成物中の甘味剤Aの配合量は特に制限されないが、0.0001～50重量%、好ましくは0.001～20重量%、より好ましくは0.001～10重量%である。また、上記表面被覆層を構成する甘味組成物中に含まれる甘味剤Aの配合割合としては、当該甘味組成物100重量%中、0.0001～20重量%、好ましくは0.001～10重量%、より好ましくは0.001～5重量%を例示することができます。

40

【0052】

(5) 甘味剤B

甘味剤Bは、口中で速やかに甘味を示す性質を備えた甘味剤である。そして、清涼感、冷涼感のある甘みを有するものが多い。このような甘味剤としては、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール及びマンニトールといった糖アルコール、並びにトレハロースが例示される。これらは1種単独でもまた2種以上を組み合わせて使用することも使用できる。好ましくはエリスリトール、ソルビトール、マンニトール及びトレハロースであり、より好ましくはエリスリトール、マンニトール及びトレハロースである。甘味剤Bは、マスキング効果を考慮すると、システイン類の被覆層中に共存する状態で使用することが好

50

ましいが、これに限定されない。

【0058】

本発明の組成物中の甘味剤Bの配合量は特に制限されないが、通常1～90重量%、好ましくは8～80重量%、より好ましくは5～70重量%である。

【0054】

(6) 甘味剤C

甘味剤Cは、甘味が口中で持続する性質を備えた甘味剤である。そして、まろやかな甘味を有するものが多い。このような甘味剤としては、ラクチトールやマルチトールといった糖アルコール、並びに白糖、乳糖、果糖、アドウ糖、オリゴ糖及びマルトース等の糖類が例示される。これらは1種単独でもまた2種以上を組み合わせて使用することもできる。

10

好ましくは、白糖、乳糖及び果糖である。

【0055】

甘味剤Cは、マスキング効果を考慮すると、被覆されたシステイン類と共存する状態、好ましくは被覆されたシステイン類及び酸味剤と共に存する状態で使用されることが好ましいが、これに限定されない。

【0056】

本発明の組成物中の甘味剤Cの配合量は特に制限されないが、通常1～90重量%、好ましくは8～80重量%、より好ましくは5～70重量%、である。

【0057】

(7) コーティング剤によって形成されるシステインの被覆層

20

システイン類の被覆層は、システイン類をコーティング剤で被覆することによってシステイン類の表面に形成される層である。被覆されるシステイン類の形態は、特に制限されないが、粉末：システイン類の結晶を粉碎することにより得られる粒子：システイン類粉末を結合剤と共に造粒したシステイン類の造粒物などが例示される。これらのうちでも、均一な被覆層を形成するためには、コーティング剤で被覆する対象のシステイン類がある程度の大きさを有していることが好ましい。かかるシステイン類の粒径として、具体的には、好ましくは1～1000μm、さらに好ましくは10～500μm、より一層好ましくは100～500μmを例示することができます。特にシステイン類粉末を結合剤と共に造粒して調製される造粒物は、被覆に所望な大きさ（粒径）に調節でき、また大きさをそろえることができるため、より均一な被覆を容易に実施することができます、好ましい形態である。

30

【0058】

なお、造粒方法は、製剤分野で公知の方法が採用される。具体的には、結合剤を用いた造粒方法を挙げることができます。ここでシステイン類の造粒に使用される結合剤としては、薬学的または食品衛生上許容される経口摂取可能なものであれば特に制限されない。例えば、医薬品分野、医薬部外品分野及び食品分野等において、例えば固形製剤等の調製に使用される結合剤が広く使用できる。具体的には、後述する結合剤を任意に使用することができます。また、当該結合剤は、甘味剤（好ましくは甘味剤B）を配合して用いることもあります。

【0059】

上記システイン類（システイン類の造粒物を含む）を被覆するためには使用されるコーティング剤は、薬学的または食品衛生上許容される経口摂取可能なものであれば特に制限されず、例えば、医薬品分野、医薬部外品分野及び食品分野等において通常使用されるコーティング剤が広く使用できる。具体的には、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、結晶セルロース、ジメチルポリシロキサン、カルボキシビニルポリマー、カルメロースカルシウム、及びカルメロースナトリウム等が挙げられる。好ましくは、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルエチルセルロースであり、さらに好ましくはエチルセルロースである。これらのコーティング剤は1種単独で使用しても、また2種以上を任意に組み合わせて使用することができます。

40

50

## 【0060】

システィン類（システィン類の造粒物を含む）を被覆するコーティング剤の割合は、マスキング効果が得られる限り特に制限されない。通常、システィン類100重量部に対するコーティング剤の割合として、0.01～10000重量部、好ましくは0.1～1000重量部、さらに好ましくは1～200重量部を挙げることができる。

## 【0061】

また、被覆方法は、本発明の効果を損なわない限り特に制限されず、製剤分野で公知の方法で良い。例えば、上記コーティング剤を含有する溶液を用いて、システィン類（システィン類の造粒物を含む）を、スフレーコーティング等することにより、1層又は2層以上の被覆層を形成することができる。また、システィン類の被覆層には、甘味剤、特に甘味剤Bが含まれていることが好ましい。さらに必要に応じて添加剤等が含まれていても良い。

10

## 【0062】

## (8) 結合剤

本発明において結合剤は、主としてコーティング剤で被覆されたシスティン類と、酸味剤及び／または甘味剤の混合組成物の表面を被覆するために用いられる。好適な使用態様としては、上記被覆されたシスティン類、酸味剤、及び甘味剤（好ましくは甘味剤B及び／または甘味剤C）を混合し、次いで調製された混合組成物を造粒する際に、噴霧剤として溶液の状態で用いられる。

20

## 【0063】

ここで用いられる結合剤としては、薬学的または食品衛生上許容される経口摂取可能なものであれば特に制限されず、例えば、医薬品分野、医薬部外品分野及び食品分野等において、例えば固形製剤等の調製に使用される結合剤が広く使用できる。

## 【0064】

具体的には、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カゼイン、結晶セルロース、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、カルメロースナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エタノール、澱粉、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、ゼラチン、トラガント等を挙げることができる。好ましくはエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、さらに好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。本発明で用いる結合剤は1種単独からなるものであっても、2種以上を任意に組み合わせて含むものであってもよい。

80

## 【0065】

上記態様で使用される場合の結合剤の配合割合としては、本発明の組成物100重量%中、通常0.01～70重量%、好ましくは0.01～50重量%、さらに好ましくは0.1～20重量%の範囲を挙げることができる。

40

## 【0066】

また、上記使用態様において、結合剤と甘味剤Bとを組み合わせて使用することが好ましく、これによりマスキング効果をより高めることができる。さらに、必要に応じて他の甘味剤や他の成分を併用することもできる。

## 【0067】

また結合剤は、上記使用態様以外にも、前述するようにシスティン造粒物の調製に使用される他、甘味剤Aとともに甘味組成物の配合成分としても使用される。結合剤を甘味組成物の成分として使用する場合、その配合割合としては特に制限されないが、通常甘味組成物100重量%中、0.1～50重量%、好ましくは0.1～80重量%程度を例示することができる。なお、甘味組成物中には、甘味剤A及び結合剤に加えて、他の甘味剤や他の成分が含まれていても良い。

50

## 【0068】

結合剤は、その使用態様にかかわらず、その総量として、本発明の組成物100重量%中、通常0.01～50重量%、好ましくは0.1～30重量%、さらに好ましくは0.1～20重量%の割合で使用することができます。

## 【0069】

## (9) 香料

本発明の組成物は更に香料を含有することが好ましい。本発明の組成物中、香料が存在する場所は特に制限されないが、本発明の組成物が固体である場合には、当該固体の外側表面に存在させることが好ましい。具体的には上記甘味組成物による被覆層内部に共存させるとか、またはその外側表面に香料を存在させることが好ましい。

10

## 【0070】

香料の配合方法としては、例えば前述する甘味組成物やエタノール等の適当な溶媒中に香料を混合し、これを固体組成物表面に噴霧する方法が例示される。

## 【0071】

香料としては、特に制限されないが、甘味香気を示す香料が好ましい。甘味香気を示す香料としては、4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-3(2H)-フラノーン、マルトール、またはエチルマルトールなどを含有する香料、並びにバニラ、シュガーシロップ、ハチミツ、シャム、砂糖、カラメル、ピーチまたはオレンジ様等の香気を示す香料等が例示される。

20

## 【0072】

本発明の組成物中の香料の配合量は特に制限されないが、通常0.00001～10重量%、好ましくは0.0001～5重量%、より好ましくは0.0001～1重量%である。

## 【0073】

## (10) その他の成分

さらに、本発明の組成物には、必要に応じて、他の有効成分、ビタミン類、賦形剤、滑沢剤、着色剤、酸化防止剤(抗酸化剤)、崩壊剤、增量剤、清涼化剤、基剤、吸着剤、芳香剤、崩壊補助剤、コーティング剤、湿潤剤、消泡剤、光沢化剤、矯味剤、懸濁剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、溶剤、溶解剤、共力剤、誘引剤、可溶剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘剤、発泡剤、分散剤、糖衣剤、pH調節剤、安定剤、界面活性剤、可塑剤及び緩衝剤等の担体や添加剤など、他の成分を加えることが可能である。これらの成分の添加量は、本発明のマスキング効果が発揮される範囲であれば特に制限されない。

80

## 【0074】

賦形剤としては、例えば、白糖、乳糖、マンニトール、糖アルコール、澱粉等が挙げられる。

## 【0075】

崩壊剤としては、例えば、澱粉、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメルスターチナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、精製タルク、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

40

## 【0076】

本発明の組成物は、例えば固体の場合、その製造法は特に制限されない。例えば、各成分の粉末を混合し、結合剤等を使用して固体としてもよいし、各成分の粉末を加圧して固体としてもよいし、通常の固体製剤の製造方法により製造しても良い。好ましい製造法は、造粒である。

## 【0077】

造粒の方法としては、固体製剤の造粒の方法を使用することが可能であり、例えば湿式造粒、乾式造粒などが使用できる。湿式造粒としては、押出し、流動、転動、解碎、噴霧、攪拌などの方式を使用できる。また、乾式造粒としては、溶融のほか、ローラーや打錠機で成形した後、各種の破碎機で粒状に成型・調粒する方式などが使用できる。いずれの方法による場合も、造粒した後、粒子經範囲を一定にするため、軽く粉碎したり、ふるい分

50

け（整粒、調粒）を行うことができる。好ましい造粒法は湿式造粒である。

【0078】

一方、液体の場合であれば、製剤分野で公知の液剤の製造法に準じて製造することができる。

【0079】

本発明の組成物が固体の場合に好ましい形態は、粒剤状、細粒剤状又は散剤状である。

【0080】

本発明の組成物の摂取に当たっては、1日当たりのシステイン類の摂取量が0.1～3000mgの範囲にあることが好ましい。さらに好ましくは10～200mgである。

【0081】

10

【発明の効果】

本発明によれば、システイン類をコーティング剤で被覆することによって、システイン類特有の不快な苦味及び臭気をマスキングすることができる。さらに、コーティング剤で被覆されたシステイン類に酸味剤及び甘味剤からなる群から選択される1種又は2種を配合することによって、システイン類特有の不快な苦味及び臭気をより一層マスキングすることができる。特に、口中で時間が経過してから甘味を示す性質を備えた甘味剤（甘味剤A）の使用は、少量でその効果を発揮することができる。また、甘味剤Aを含む甘味組成物は、コーティング剤で被覆されたシステイン類、酸味剤及び甘味剤の混合物の表面を被覆する用途にも使用でき、これによって、効果的にマスキングすることができる。

【0082】

20

こうした本発明によれば、システイン類を含む製剤を、一般に苦味及び臭気のマスキングが難しい粒剤、細粒剤または散剤の形態に調製した場合であっても、経口投与可能な程度にまでマスキングすることが可能となる。

【0083】

【実施例】

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0084】

30

実施例1～11及び比較例1

L-システイン粉末を、結合剤とエリスリトールを含有する水溶液を用いて造粒し、L-システイン造粒物を調製した。次いで、得られたL-システイン造粒物の表面をエチルセルロース、エリスリトール及び可塑剤を含有するコーティング剤で被覆した。被覆されたL-システイン造粒物に、酸味剤（アスコルビン酸）及び甘味剤（アスパルテーム：甘味剤A、エリスリトール：甘味剤B、白糖：甘味剤C）を、賦形剤（コーンスターク）と共に混合して散剤を調製し、8人の被験者に経口摂取してもらった。また、比較例1として、上記コーティング剤による被覆を行った前のL-システイン造粒物を用いて、同様に摂取してもらった。当該L-システイン造粒物（比較例1）のみの苦味及び臭気を各々評点10に設定し、各種散剤（実施例1～11）の苦味、臭気について、被験者各々に1～10の10段階で評価してもらい、8人の評価の合計を集計した。結果を、各種散剤100重量%中に含まれる各成分の割合（重量%）とともに、表1に併せて示す。

40

【0085】

【表1】

	実施例					比較例1
	1	2	3	4	5	
L-시스チン(%)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エチルセルロース(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—
アスコルビン酸(%)	—	41.0	—	—	—	—
アスパルテーム(%)	—	—	0.8	—	—	—
エリスリトール(%)	—	—	—	57.0	—	—
白糖(%)	—	—	—	—	57.0	—
賦形剤(コ-ンスタ-チ)	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100
苦味評価	57	36	20	22	25	80
臭気評価	69	39	26	26	28	80

10

	実施例					
	6	7	8	9	10	11
L-시스チン(%)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エチルセルロース(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
アスコルビン酸(%)	41.0	41.0	41.0	41.0	41.0	41.0
アスパルテーム(%)	0.8	—	—	0.8	0.8	0.8
エリスリトール(%)	—	57.0	—	57.0	—	24.0
白糖(%)	—	—	57.0	—	57.0	33.0
賦形剤(コ-ンスタ-チ)	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100
苦味評価	12	13	19	11	10	8
臭気評価	16	16	22	12	12	11

20

80

## 【0086】

この結果から、시스チンをコーティング剤で被覆することにより、また、それと酸味剤又は／及び甘味剤を併用することによって、시스チンの苦味と臭気が有意にマスキングできることがわかる。また酸味剤と甘味剤の両者を組み合わせることによってその効果が向上することもわかった。中でも、口中で時間が経過してから甘味を示す性質を備えた甘味剤Aは、単独で且つ少量で、시스チンの苦味と臭気に対して優れたマスキング効果を発揮し、その効果は他の甘味剤及び酸味剤と組み合わせることによって一段と向上することがわかった。

## 【0087】

実施例12

40

L-시스チン粉末を、結合剤及びエリスリトールを含有する溶液を用いて造粒し、L-시스チン造粒物を調製した。次に、可塑剤、エリスリトール、マンニトール及びエチルセルロースを溶解してコーティング液(コーティング剤)を調製した。先に造粒したL-시스チン造粒物に、このコーティング液をスプレーした後、乾燥し、これを数回繰り返して、上記L-시스チン造粒物の表面に複数層からなる被覆層を設けた。被覆されたL-시스チン造粒物を、アスコルビン酸粉末、白糖、及びエリスリトールと混合した。この混合物を、湿式造粒機(FD-MP-01、(株)パウレック製)に投入し、流動湿式造粒にて、結合剤とエリスリトールを含有する結合液で造粒した。なお、ここで結合剤としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロドン、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを好適に使用することができます。

50

る。

【0088】

得られた造粒物を、アスパルテーム、エリスリトール、上記結合剤及び香料を含有する溶液を噴霧しながら造粒（流動湿式造粒）し、細粒剤を製造した。得られた細粒剤100重量%中に含まれる各成分の配合割合を以下に示す。

＜処方＞

レシスティン	0.9重量%
エチルセルロース	0.7重量%
アスコルビン酸	39.0重量%
アスパルテーム	0.1重量%
エリスリトール	19.0重量%
マンニトール	0.1重量%
結合剤	5重量%
可塑剤	0.2重量%
香料	0.1重量%
白糖	34.9重量%
合 計	100.0重量%

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード（参考）
A 61 K 47/12	A 61 K 47/12	
A 61 K 47/22	A 61 K 47/22	
A 61 K 47/26	A 61 K 47/26	
A 61 K 47/42	A 61 K 47/42	
A 61 P 8/02	A 61 P 8/02	
A 61 P 17/16	A 61 P 17/16	
A 61 P 37/08	A 61 P 37/08	
A 61 P 39/02	A 61 P 39/02	

(74)代理人 100094101  
弁理士 舘 泰光

(74)代理人 100099988  
弁理士 斎藤 健治

(74)代理人 100105821  
弁理士 藤井 淳

(74)代理人 100099911  
弁理士 関 仁士

(74)代理人 100108084  
弁理士 中野 瞳子

(72)発明者 渡邊 愛子  
大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 坂本 浩  
大阪府堺市御池台2丁4-13

(72)発明者 小林 誠  
兵庫県尼崎市東塚口町1-13-12 フォレスト208

(72)発明者 岩根 弘明  
兵庫県伊丹市御願塚2丁目2-13-105

F ターム(参考) 4B018 LE01 LE02 LE03 MD19 ME07 ME14 MF08  
4B035 LC01 LC02 LE01 LE07 LG14 LK01 LK03 LK07 LK14 LP26  
4C076 AA61 BB01 CC08 CC18 CC21 CC29 CC40 DD38A DD38T DD41T  
DD59T DD61T DD67T DD69T EE32H FF21 FF52  
4C206 AA01 AA02 JA58 MA02 MA03 MA05 MA58 MA72 NA09 ZA89  
ZB18 ZC21 ZC87